

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

F19

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup>:</b> <b>A61K 31/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/24023</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 20. Mai 1999 (20.05.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/06923 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. November 1998 (02.11.98) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 49 724.1 11. November 1997 (11.11.97) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHNEIDER, Johannes [DE/DE]; Rolandstrasse 40, D-52223 Stolberg (DE). KO- RIOTH, Johanna [DE/DE]; Hargard 10, D-52156 Mon- schau (DE). BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen (DE). BETZING, Jürgen [DE/DE]; Couvenstrasse 13, D-52062 Aachen (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
<b>(54) Title:</b> FORMULATION OF A COMBINATION COMPRISED OF OPIOID AND $\alpha$ - ADRENERGIC AGONISTS AND THE APPLICATION THEREOF <b>(54) Bezeichnung:</b> FORMULIERUNG EINER KOMBINATION AUS OPIOID UND $\alpha$ -ADRENERGEM AGONISTEN UND DEREN VERWENDUNG <b>(57) Abstract</b> The invention relates to a formulation containing an opioid combined with an $\alpha$ -adrenergic agonist or pharmaceutically applicable salt of the active substances and additional auxiliary agents, wherein the dosing unit is used in a quantity between 1 $\mu$ g and 500 $\mu$ g for the $\alpha$ -adrenergic agonist, and the dosing unit is used in a quantity between 0.5 and 50 mg for the opioid such that no centrally conditioned cardiovascular effect occurs. The invention also relates to the application of the formulation as analgesics. <b>(57) Zusammenfassung</b> Formulierung enthaltend ein Opioid in Kombination mit einem $\alpha$ -adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch verwendbare Salze der Wirkstoffe und weitere Hilfsstoffe, worin für den $\alpha$ -adrenergen Agonisten die Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1 $\mu$ g und 500 $\mu$ g und die Dosierungseinheit für das Opioid in einer Menge zwischen 0,5 und 50 mg verwendet wird, so daß keine zentral bedingten Kreislaufeffekte auftreten, sowie die Verwendung als Schmerzmittel.		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5

10

15

20

25

**Formulierung einer Kombination aus Opioid und  
 $\alpha$ -adrenergem Agonisten und deren Verwendung**

30

Die Erfindung betrifft Formulierungen von einem Opioid in Kombination mit einer bestimmten Menge an  $\alpha$ -adrenergem Agonisten oder pharmazeutisch verwendbare Salze der beiden Wirkstoffe, sowie die Verwendung dieser als Schmerzmittel.

35

Opioide, beispielsweise Morphin, sind Analgetika, die zur Behandlung starker und stärkster Schmerzen eingesetzt werden. Ihre Anwendung ist jedoch limitiert durch

das Auftreten Opioid-typischer Nebenwirkungen wie Atemdepression, Emesis und Obstipation sowie durch die Entwicklung von Toleranz (Gewöhnung) und physischer wie psychischer Abhängigkeit (T. Reisine, G. Pasternak: Opioid analgesics and antanogists in „The pharmacological basis of therapeutics (Hardman JG, Limbird LE, Hrsg.), McGraw-Hill, New York, Seiten 521-555 (1996).

Eine ausreichende analgetische Therapie Opioid-toleranter Patienten, die immer höhere Opioid-Dosierungen verlangen, stellt ein großes Problem dar. Die Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, daß Dosierungen toleriert werden, die bereits bei erstmaliger Anwendung zur Atemlähmung und damit zum Tod führen würden. Die Toleranzentwicklung beginnt bei regelmäßiger Verabreichung von Morphin spätestens nach 3 Wochen. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, die Opioiddosierung zu reduzieren und die Entwicklung der Opioidtoleranz zu verhindern.

Es ist bekannt, Opiode zusammen mit nichtopioiden analgetisch wirksamen Substanzen, beispielsweise  $\alpha$ -adrenergen Agonisten, zu verabreichen (J. Pharmacol. Exp. Ther. 255, 1107 (1990) und 278, 1392 (1996); Anesthesiology 83, 344 (1995); Eur. J. Pharmac. 296, 17 (1996); Pain 32, 309 (1988)). Durch gleichzeitige Gabe von Clonidin, einem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten, wird der Verbrauch an Morphin und Antiemetika gesenkt. Diesem Vorteil steht jedoch eine Senkung des Blutdruckes und der Herzfrequenz als nicht zu unterschätzende Nebenwirkung entgegen (Ann. Fr. Anest. Reanim. 14, 233 (1995); Pain 61, 391 (1995); Anesth. Analg. 80, 86 und 869 (1995); Can. J. Anaesth. 43, 900 (1996)).

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand daher in der Entwicklung einer Formulierung zur Behandlung starker und stärkster Schmerzen, das die analgetische Wirkung von Opioiden besitzt und gleichzeitig ein

deutlich reduziertes Opioid-typisches Nebenwirkungspotential aufweist. Darüber hinaus sollte das zu entwickelnde Schmerzmittel keine Senkung des Blutdruckes und der Herzfrequenz und keine Obstipation hervorrufen.

5

Es wurde nun gefunden, daß die an die zu entwickelnde Formulierung für ein Schmerzmittel gestellten hohen Forderungen von einer Kombination aus einem Opioid und einem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon, erfüllt werden, wobei der  $\alpha$ -adrenerge Agonist in definierten Mengen vorliegt.

10

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend eine Formulierung enthaltend ein Opioid in Kombination mit einem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch verwendbare Salze der Wirkstoffe und weitere Hilfsstoffe worin, für den  $\alpha$ -adrenergen Agonisten die Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1  $\mu$ g und 500  $\mu$ g und die Dosierungseinheit für das Opioid in einer Menge zwischen 0,5 und 50 mg verwendet wird, so daß keine zentral bedingten Kreislaufeffekte auftreten.

15

20

Der Begriff „keine zentral bedingten Kreislaufeffekte“ bedeutet, daß keine durch zentrale  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren hervorgerufenen Kreislaufeffekte auftreten und insbesondere die Herzfrequenz nach Applikation der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffkombination nicht signifikant von der Ausgangsfrequenz abfällt.

25

30

Ein weiterer Erfindungsgegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Formulierung als Arzneimittel zur Schmerzbehandlung.

35

Die erfindungsgemäß zu verwendende Wirkstoffkombination zeigt gegenüber der alleinigen Verwendung eines Opioids eine deutliche Verstärkung der analgetischen Wirkung. Verstärkung der analgetischen Wirkung bedeutet insbe-

sondere, daß mit einer deutlich verringerten Opioidmenge in der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffkombination der gleiche analgetische Effekt erzielt wird, der bei alleiniger Verwendung eines Opioids nur mit einer deutlich höheren Opioidmenge erreichbar ist. Darüber hinaus ist das durch Opioide in der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffkombination hervorgerufene Abhängigkeitspotential und die Toleranzentwicklung deutlich reduziert. Auch die obstipierenden Eigenschaften sind im Vergleich zur alleinigen Verwendung eines Opioids oder eines  $\alpha$ -adrenergen Agonisten erheblich verringert.

Als  $\alpha$ -adrenerge Agonisten eignen sich insbesondere  $\alpha_2$ -adrenerge Agonisten, beispielsweise Clonidin, Apraclonidin, Guanfacin, Guanabenz, Methyldopa, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK14,304, Para-Amino-Clonidin, U-47,476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Lofexidin, Naphazolin, Tizanidin oder pharmazeutische Salze der genannten Agonisten. Vorzugsweise wird der  $\alpha$ -adrenerge Agonist ausgewählt aus der Gruppe Clonidin, Guanfacin oder einem pharmazeutischen Salz der genannten Agonisten.

Als Opioide eignen sich insbesondere Morphin, Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Pethidin, Tilidin, Tramadol oder die pharmazeutischen Salze der genannten Opioide. Morphin, Tramadol oder ein pharmazeutisches Salz dieser beiden Opioide werden bevorzugt eingesetzt.

Opioid und  $\alpha$ -adrenerger Agonist werden insbesondere zusammen in einer Dosierungsform appliziert, die zur oralen oder parenteralen Verabreichung bestimmt ist. Die zu verabreichende Wirkstoffmenge hängt von den zu ver-

wendenden Wirkstoffen sowie von dem Applikationsweg ab. Für die parenterale Applikation wird pro Dosierungseinheit Clonidin vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 µg und 100 µg, besonders bevorzugt zwischen 25 µg und 100 µg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet. Zur oralen Applikation wird pro Dosierungseinheit Clonidin vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 µg und 50 µg, besonders bevorzugt zwischen 10 µg und 50 µg, jeweils bezogen auf die Base, und Guanfacin vorzugsweise in einer Menge zwischen 5 µg und 500 µg, besonders bevorzugt zwischen 100 µg und 500 µg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt.

Für die parenterale Verabreichung der zu verwendenden Kombination wird pro Dosierungseinheit Morphin typischerweise in einer Menge zwischen 0,5 mg und 10 mg, vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,5 mg und 3 mg, jeweils bezogen auf die Base, und Tramadol insbesondere in einer Menge zwischen 1 mg und 50 mg, vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 mg und 20 mg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt. Kombinationen zur oralen Verabreichung enthalten pro Dosierungseinheit Morphin typischerweise in einer Menge zwischen 1 mg und 20 mg, besonders bevorzugt zwischen 1 mg und 5 mg, jeweils bezogen auf die Base, und Tramadol insbesondere in einer Menge zwischen 5 mg und 50 mg, vorzugsweise zwischen 5 mg und 20 mg, jeweils bezogen auf die Base.

Gegenüber der alleinigen Verwendung eines Opioids zeigt die erfindungsgemäße Formulierung eine deutliche Verstärkung der analgetischen Wirkung, die mit einer Hemmung der Toleranzentwicklung bezüglich des Opioids einhergeht. Dies bedeutet insbesondere, daß mit einer deutlich verringerten Opioidmenge in der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffkombination der gleiche analgetische Effekt erzielt wird, der bei alleiniger Verwendung eines Opioids nur mit einer deutlich höheren

Opioidmenge erreichbar ist. Die Hemmung der Toleranzentwicklung durch kombinierte Behandlung mit einem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten und einem Opioid wurde an Ratten geprüft. Hierzu wurden an fünf aufeinanderfolgenden 5 Tagen Ratten entweder mit 46,4 mg/kg p.o. Morphinhydrochlorid alleine oder in Kombination mit Clonidinhydrochlorid behandelt. Nach jeder Behandlung wurde der analgetische Effekt bestimmt und mit dem Effekt der Behandlung am ersten Tag verglichen. Die Behandlung mit 10 Morphinhydrochlorid alleine führte zu einem vollständigen Verlust der analgetischen Wirkung über den fünf-tägigen Versuchszeitraum. Dies bedeutet eine vollständige Toleranzentwicklung. Wurde dagegen Morphinhydrochlorid zusammen mit dem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten Clonidinhydrochlorid in einer Menge von 0,0215 mg/kg p.o., 15 die keine zentral bedingten Kreislauffeffekte hervorrief, verabreicht, blieb ein analgetischer Effekt über alle fünf Behandlungstage erhalten; er betrug am fünften Behandlungstag 85 % des Effektes am ersten Behandlungstag. Die kombinierte Gabe von Morphinhydrochlorid 20 und Clonidinhydrochlorid verhinderte somit die analgetische Toleranz, die sich bei alleiniger Gabe von Morphinhydrochlorid entwickelte.

#### Untersuchung zum obstipativen Potential

Zur Ermittlung des obstipativen Potentials der Kombination aus einem Opioid-Agonisten mit einer  $\alpha$ -adrenergen 30 Substanz wurden exemplarisch Morphin und Clonidin an Ratten über fünf Tage lang peroral verabreicht. Die Tiere erhielten täglich eine Dosierung von 68 mg/kg p.o. Morphin und 0,068 mg/kg p.o. Clonidin als Einzelsubstanz sowie auch in Kombination beider Substanzen. 35 Diese Dosierungen liegen jeweils circa um den Faktor 3 über den peroralen Dosierungen von Morphin und Clonidin, in denen eine additive antinozizeptive Wirkver-



stärkung gesehen wurde und in denen die Toleranzentwicklung gegenüber der antinozizeptiven Wirkung vollständig verhindert wurde. Am fünften Behandlungstag wurde nach der letzten Applikation der Testsubstanzen die gastrointestinale Propulsion anhand des Kohlepassage - Testes untersucht. Hierzu wurde eine Kohlesuspension intragastral verabreicht und zwei Stunden später die Transportstrecke der Kohlesuspension vom Magenpylorus aus bis in das Intestinum bestimmt. Die Kohletransportstrecke in Tieren, die mit Morphin, Clonidin oder mit der Kombination behandelt wurden, wurde verglichen mit derjenigen von Kontrolltieren, die entsprechende Applikationen einer Vehikellösung (0,9 % NaCl) erhalten hatten. Eine Verkürzung der Kohlepassagestrecke gegenüber der Kontrollgruppe zeigt eine obstipierende Wirkung aufgrund einer Hemmung des Magen-Darm-Transportes an. Morphin und Clonidin führten jeweils als Einzelsubstanzen zu Verzögerungen des Kohletransportes, was einer Hemmung der gastrointestinalen Propulsion entspricht. Überraschenderweise war dieser obstipative Effekt nach der kombinierten Behandlung mit Morphin und Clonidin ( $17 \pm 8$  % Hemmung) geringer ausgeprägt als nach Behandlung mit den Einzelsubstanzen ( $26 \pm 5$  % bzw.  $19 \pm 3$  % Hemmung) (Tabelle 1).

Behandlung	Dosis [mg/kg]	Appl.art (5 Tage, 1x/d)	% -Hemmung des Kohle-Transportes
Morphin	68,1	p.o.	$26 \pm 5$
Clonidin	0,068	p.o.	$19 \pm 3$
Clonidin + Morphin	0,068 + 68,1	p.o. p.o.	$17 \pm 8$

Tab. 1: Effekte einer 5-tägigen peroralen Behandlung mit Morphin, Clonidin sowie Morphin plus Clonidin auf die gastrointestinale Kohlepassage an Ratten.

Zur Herstellung der Schmerzmittel, die insbesondere zur Behandlung starker bis stärkster Schmerzen geeignet sind, werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit Trägermaterialien, Füllstoffen, Bindemitteln, Zerfallsförderern, Schmiermittel, Lösemitteln, Verdünnungsmitteln und/oder Farbstoffen eingesetzt. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Matrixtabletten, überzogenen Tabletten, Mehrschichttabletten, Sublingualtabletten, Kautabletten, Kaudragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die Zubereitungsformen können die Wirkstoffe verzögert freisetzen.

Für die orale Applikation werden unter dem Ausdruck „Füllstoffe“ unter anderem Lactose, Stärke, Dicalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Dextrose, Mannitol oder Mischungen davon verstanden.

Als Bindemittel können Hydroxypropylmethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidine, Hydroxypropylcellulosen, Stärkekleister oder Mischungen davon eingesetzt werden.

Zur Gruppe der Zerfallsförderer gehören im Rahmen der vorliegenden Erfindung niedrig substituierte Hydroxypropylcellulosen, Crosspovidone, Crosscarmellose, Stärken, Pektine, Alginate, Tenside oder Mischungen davon.

Zur Gruppe der Schmiermittel, die verwendet werden, seien beispielhaft Magnesiumstearat, Stearinsäure,

Calciumstearat, Fettalkohole oder Mischungen davon aufgeführt.

- 5 Für die parenterale Applikation sind unter dem Ausdruck „Lösemittel“ Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder Ethanol beispielhaft aufgeführt.

### Beispiele

Unter dem Begriff „PVP“ sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Polyvinylpyrrolidone zu verstehen.

5

„Ludipress“ ist ein Substanzgemisch der BASF, Mannheim. Es handelt sich um ein Granulat bestehend aus Lactose, Crosspovidonen und Polyvinylpyrrolidonen.

10

### Beispiel 1

Herstellung von Sublingualtabletten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Morphin HCl Trihydrat	5,00	7,69
Clonidin HCl	0,05	0,08
Lactose	30,10	46,31
Maisstärke	9,00	13,85
Mannitol	18,00	27,69
PVP 30	1,20	1,85
Zitronensäure	0,86	1,32
Natriumcitrat	0,34	0,52
Magnesiumstearat	0,45	0,69
Summe	65,00	100,00

15

Morphin HCl wurde mit Lactose, Maisstärke und Mannitol gemischt und mit einer wäßrigen Lösung aus Clonidin, HCl, Zitronensäure, Natriumcitrat und PVP 30 granuliert. Nach dem Trocknen erfolgte Siebung, Mischung mit Magnesiumstearat und Verpressung zu Tabletten mit einem Gewicht von 65,00 mg.

20

Beispiel 2

Herstellung von Sublingualtabletten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Buprenorphin HCl	0,324	0,498
Clonidin HCl	0,050	0,077
Lactose	34,780	53,504
Maisstärke	9,000	13,845
Mannitol	18,000	27,691
PVP 30	1,200	1,846
Zitronensäure	0,860	1,323
Natriumcitrat	0,340	0,523
Magnesiumstearat	0,450	0,692
Summe	65,00	100,00

5

Lactose, Maisstärke und Mannitol wurden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung aus Clonidin, HCl, Buprenorphin HCl, Zitronensäure, Natriumcitrat und PVP 30 granuliert. Nach dem Trocknen erfolgte Siebung, Mischung mit Magnesiumstearat und Verpressung zu Tabletten mit einem Gewicht von 65,00 mg.

10

Beispiel 3

15

Herstellung von Tabletten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Morphin HCl Trihydrat	5,000	7,14
Clonidin HCl	0,050	0,07
Lactose	52,950	75,64
Maisstärke	7,500	10,71
PVP 30	2,000	2,86

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
PVP CL	2,000	2,86
Magnesiumstearat	0,500	0,71
Summe	70,000	100,00

- Morphin HCl wurde mit Lactose, Maisstärke und PVP CL gemischt und mit einer wäßrigen Lösung aus Clonidin HCl und PVP 30 granuliert. Nach dem Trocknen erfolgte Sie-  
 5 bung, Mischung mit Magnesiumstearat und Verpressung zu Tabletten mit einem Gewicht von 70,0 mg.

#### Beispiel 4

10

Herstellung einer Trockenmischung

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Morphin HCl Trihydrat	5,000	7,14
Clonidin HCl	0,050	0,07
Ludipress (BASF)	64,15	91,64
Magnesiumstearat	0,800	1,14
Summe	70,000	100,00

- Morphin HCl, Clonidin HCl, Ludipress und Magnesiumstea-  
 15 rat wurden in einem geeigneten Mischer gemischt und die Mischung zu Tabletten mit einem Gewicht von 70,00 mg verpreßt.

20

Beispiel 5

Herstellung von Kapselformulierung

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Morphin HCl Trihydrat	5,000	7,14
Clonidin HCl	0,050	0,07
Ludipress (BASF)	64,15	91,64
Magnesiumstearat	0,800	1,14
Summe	70,000	100,00

5

Morphin HCl, Clonidin HCl, Ludipress und Magnesiumstearat wurden in einem geeigneten Mischer gemischt und je 70,00 mg der Mischung in Kapseln gefüllt.

10

Beispiel 6

Herstellung von Tabletten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg	Anteil in %
Tramadol HCl	20,000	26,67
Clonidin HCl	0,050	0,07
Mikrokrokristalline Cellulose	27,950	37,27
Natriumcarboxymethyl- stärke	20,000	26,67
Siliciumdioxid	2,000	2,67
Magnesiumstearat	5,000	6,67
Summe	70,000	100,00

15

Tramadol HCl, Clonidin HCl, Mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Siliciumdioxid und Magne-

siumstearat wurden in einem geeigneten Mischer gemischt und je 70,00 mg in Kapseln abgefüllt.

5

### Beispiel 7

Herstellung von Injektionsformulierung

Bestandteil	Menge pro Ampulle in 1 ml	Menge pro An- satz zu 1 l
Morphin HCl Trihydrat	2,00 mg	2,00 g
Clonidin HCl	0,05 mg	0,05 g
Natriumchlorid	7,50 mg	7,50 g
Salzsäure	q.s. zur Ein- stellung pH 6	q.s. zur Ein- stellung pH 6
Wasser für Injektions- zwecke	q.s. ad 1 ml	q.s. ad 1 l
Summe	1,0 ml	1,00 l

10

Morphin HCl Trihydrat, Clonidin HCl und Natriumchlorid wurden in 900 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Man gab soviel 0,1 N Salzsäurelösung hinzu, daß ein pH-Wert von  $6 \pm 0,2$  erreicht wurde. Anschließend füllte man mit Wasser für Injektionszwecke auf 1,00 l. Die Dichte der Lösung betrug bei 20° C 1,003 mg cm<sup>-3</sup>. Der Ansatz wurde durch ein 0,23 µm Filter steril filtriert und zu je 1,0 ml in Ampullen abgefüllt. Die Ampullen wurden zugeschmolzen und bei 121 °C und 2 bar in einem Dampfautoklaven für 20 Minuten sterilisiert.

20

25



Beispiel 8

## Herstellung von Zäpfchenformulierung

5

Bestandteil	Menge pro Zäpfchen in mg	Anteil in %
Tramadol HCl	15,000	1,500
Clonidin HCl	0,050	0,005
Siliciumdioxid	7,500	0,750
Hartfett, Ph. Eur.	977,450	97,745
Summe	1000,000	100,000

10

Hartfett wurde erwärmt und in die geschmolzene Masse Siliciumdioxid, Tramadol HCl und Clonidin HCl suspendiert. Nach der Homogenisierung wurde die Masse kontinuierlich mit einer durchschnittlichen Masse von 1000 mg pro Suppositorium in 1 ml Formen gegossen und abgekühlt.

## Patentansprüche

- 1) Formulierung enthaltend ein Opioid in Kombination mit einem  $\alpha$ -adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch verwendbare Salze der Wirkstoffe und weitere Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet daß, für den  $\alpha$ -adrenergen Agonisten die Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1  $\mu$ g und 500  $\mu$ g und die Dosierungseinheit für das Opioid in einer Menge zwischen 0,5 und 50 mg verwendet wird, so daß keine zentral bedingten Kreislaufeffekte auftreten.
- 2) Formulierung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der  $\alpha$ -adrenerge Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe Clonidin, Apraclonidin, Guanfacin, Guanabenz, Methyldopa, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK14,304, Para-Amino-Clonidin, U-47,476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Lofexidin, Naphazolin, Tizanidin oder pharmazeutischen Salzen der genannten Agonisten.
- 3) Formulierung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der  $\alpha$ -adrenerge Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe Clonidin, Guanfacin oder einem pharmazeutischen Salz der genannten Agonisten.
- 4) Formulierung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Morphin, Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Pethidin, Tilidin, Tramadol oder ein pharmazeutisches Salz der genannten Opioide verwendet wird.

- 5) Formulierung nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Morphin, Tramadol oder ein pharmazeutisches Salz davon verwendet wird.
- 5 6) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel oral verabreicht wird.
- 10 7) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel parenteral verabreicht wird.
- 15 8) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß Clonidin parenteral pro Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1 µg und 100 µg, vorzugsweise in einer Menge zwischen 25 µg und 100 µg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 20 9) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß Clonidin oral pro Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1 µg und 50 µg, vorzugsweise zwischen 10 µg und 50 µg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 25 10) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß Guanfacin oral pro Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 5 µg und 500 µg, vorzugsweise zwischen 100 µg und 500 µg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 30 11) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und 6 bis 7 dadurch gekennzeichnet, daß Morphin parenteral pro Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 0,5 und 10 mg, vorzugsweise von 0,5 bis 3 mg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 35

- 12) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche  
1 bis 5 und 8 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß Mor-  
phin oral pro Dosierungseinheit in einer Menge zwi-  
schen 1 mg und 20 mg, vorzugsweise zwischen 1 mg und  
5 mg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 13) Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche  
1 bis 4 und 6 bis 7 dadurch gekennzeichnet, daß  
Tramadol parenteral pro Dosierungseinheit in einer  
Menge von 1 mg bis 50 mg vorzugsweise von 1 mg bis  
20 mg, jeweils bezogen auf die Base, verwendet wird.
- 14) Verwendung von einem Opioid in Kombination mit einem  
 $\alpha$ -adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch ver-  
wendbaren Salzen dieser Wirkstoffe und weiteren  
Hilfsstoffe gemäß Anspruch 1 zur Schmerzbehandlung,  
in oraler oder parenteraler Form, wobei für den  
 $\alpha$ -adrenergen Agonisten die Dosierungseinheit in  
einer Menge zwischen 1  $\mu$ g und 500  $\mu$ g und die Do-  
sierungseinheit für das Opioid in einer Menge  
zwischen 0,5 und 50 mg verwendet wird, so daß keine  
zentral bedingten Kreislauffeffekte auftreten.

25



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/485, 31/415 //(A61K 31/485, 31:415), (A61K 31/415, 31:135)</b></p>	<b>A3</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/24023</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06923</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. November 1998 (02.11.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 11. November 1997 (11.11.97) DE 197 49 724.1</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEIDER, Johannes [DE/DE]; Rolandstrasse 40, D-52223 Stolberg (DE). KO-RIOTH, Johanna [DE/DE]; Hargard 10, D-52156 Monschau (DE). BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen (DE). BETZING, Jürgen [DE/DE]; Couvenstrasse 13, D-52062 Aachen (DE).</p>		
<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 15. Juli 1999 (15.07.99)</p>		
<p>(54) Title: FORMULATION OF A COMBINATION COMPRISED OF OPIOID AND <math>\alpha</math> - ADRENERGIC AGONISTS AND THE APPLICATION THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: FORMULIERUNG EINER KOMBINATION AUS OPIOID UND <math>\alpha</math>-ADRENERGEM AGONISTEN UND DEREN VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a formulation containing an opioid combined with an <math>\alpha</math>-adrenergic agonist or pharmaceutically applicable salt of the active substances and additional auxiliary agents, wherein the dosing unit is used in a quantity between 1 <math>\mu</math>g and 500 <math>\mu</math>g for the <math>\alpha</math>-adrenergic agonist, and the dosing unit is used in a quantity between 0.5 and 50 mg for the opioid such that no centrally conditioned cardiovascular effect occurs. The invention also relates to the application of the formulation as analgesics.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Formulierung enthaltend ein Opioid in Kombination mit einem <math>\alpha</math>-adrenergen Agonisten oder pharmazeutisch verwendbare Salze der Wirkstoffe und weitere Hilfsstoffe, worin für den <math>\alpha</math>-adrenergen Agonisten die Dosierungseinheit in einer Menge zwischen 1 <math>\mu</math>g und 500 <math>\mu</math>g und die Dosierungseinheit für das Opioid in einer Menge zwischen 0,5 und 50 mg verwendet wird, so daß keine zentral bedingten Kreislaufeffekte auftreten, sowie die Verwendung als Schmerzmittel.</p>		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lational Application No

PCT/EP 98/06923

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/485 A61K31/415 //(A61K31/485,31:415),(A61K31/415,31:135)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 635 204 A (GEVIRTZ CLIFFORD ET AL) 3 June 1997 see column 1, line 18 - line 20 see column 1, line 30 - line 34 see column 2, line 8 - line 23 see examples 2,3,6 see claims 3,6 --- -/-	1-14

☒

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1999

Date of mailing of the international search report

18/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. J. Appl. No.

PCT/EP 98/06923

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LORIFERNE, J.F. ET AL.: "Douleurs céphaliques néoplastiques contrôlées par administration intraventriculaire de morphine et de clonidine" ANN. FR. ANESTH. RÉANIM., vol. 14, 1995, pages 233-236, XP002101137 cited in the application see abstract see "Introduction" see "Observation" see page 234, column 1, line 47 - column 2, line 6 see "Discussion"	1-14
X	KOLESNIKOV U., ET AL.: "Modulation of opioid analgesia by agmatine" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 296, 1996, pages 17-22, XP002101138 cited in the application see abstract see "Introduction" see table 1 see figures 1-3 see table 2 see "Discussion"	1-14
X	HARADA, Y. ET AL.: "Visceral Antinociceptive Effects of Spinal Clonidine Combined with Morphine, 'D-Pen,D-Pen' enkephalin or U50,488H" ANESTHESIOLOGY, vol. 83, 1995, pages 344-352, XP002101139 cited in the application see abstract see table 1 see figures 2-4,7 see "Discussion"	1-14
X	ROCKERMANN, M.G. ET AL.: "Analgesic and Hemodynamic Effects of Epidural Clonidine, Clonidine/Morphine and Morphine after Pancreatic Surgery - A Double-Blind Study" ANESTH. ANALG., vol. 80, 1995, pages 869-874, XP002101140 cited in the application see abstract see table 1 see figure 1 see "Discussion" see table 2	1-14

-/--



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/EP 98/06923

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GRACE D., ET AL.: "Postoperative Analgesia after Co-administration of Clonidine and Morphine by the Intrathecal Route in Patients Undergoing Hip Replacement"</p> <p>ANESTH. ANALG., vol. 80, 1995, pages 86-91, XP002101141 cited in the application see abstract</p> <p>-----</p>	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5635204 A	03-06-1997	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06923

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/485 A61K31/415 //(A61K31/485, 31:415), (A61K31/415, 31:135)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 635 204 A (GEVIRTZ CLIFFORD ET AL) 3. Juni 1997 siehe Spalte 1, Zeile 18 - Zeile 20 siehe Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 34 siehe Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 23 siehe Beispiele 2,3,6 siehe Ansprüche 3,6 --- -/-	1-14

☒

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Taylor, G.M.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06923

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LORIFERNE, J.F. ET AL.: "Douleurs céphaliques néoplastiques contrôlées par administration intraventriculaire de morphine et de clonidine" ANN. FR. ANESTH. RÉANIM., Bd. 14, 1995, Seiten 233-236, XP002101137 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe "Introduction" siehe "Observation" siehe Seite 234, Spalte 1, Zeile 47 - Spalte 2, Zeile 6 siehe "Discussion" ---	1-14
X	KOLESNIKOV U., ET AL.: "Modulation of opioid analgesia by agmatine" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 296, 1996, Seiten 17-22, XP002101138 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe "Introduction" siehe Tabelle 1 siehe Abbildungen 1-3 siehe Tabelle 2 siehe "Discussion" ---	1-14
X	HARADA, Y. ET AL.: "Visceral Antinociceptive Effects of Spinal Clonidine Combined with Morphine, 'D-Pen,D-Pen!enkephalin or U50,488H" ANESTHESIOLOGY, Bd. 83, 1995, Seiten 344-352, XP002101139 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Tabelle 1 siehe Abbildungen 2-4,7 siehe "Discussion" ---	1-14
X	ROCKERMANN, M.G. ET AL.: "Analgesic and Hemodynamic Effects of Epidural Clonidine, Clonidine/Morphine and Morphine after Pancreatic Surgery - A Double-Blind Study" ANESTH. ANALG., Bd. 80, 1995, Seiten 869-874, XP002101140 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Tabelle 1 siehe Abbildung 1 siehe "Discussion" siehe Tabelle 2 ---	1-14

-/--

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06923

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>GRACE D., ET AL.: "Postoperative Analgesia after Co-administration of Clonidine and Morphine by the Intrathecal Route in Patients Undergoing Hip Replacement"</p> <p>ANESTH. ANALG., Bd. 80, 1995, Seiten 86-91, XP002101141</p> <p>in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-14

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06923

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5635204      A	03-06-1997	KEINE	

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)